FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966 N° 1002

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Michel, Bernard, Albert JOUSSEAUME

Né le 11 août 1933 à Rouen (S. M.)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

EVOLUTION DE LA RESISTANCE PRIMAIRE DU B. K. AUX TUBERCULOSTATIQUES DE 1960 à 1965

A propos de 1.341 cas personnels.

Président : M. M. BARIETY, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Michel, Bernard, Albert JOUSSEAUME

Né le 11 août 1933 à Rouen (S. M.)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

EVOLUTION DE LA RESISTANCE PRIMAIRE DU B. K. AUX TUBERCULOSTATIQUES DE 1960 à 1965

A propos de 1. 341 cas personnels.

Président : M. M. BARIETY, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . Georges BROUET.
1er ASSESSEUR . . . . . . Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR . . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
	RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanees et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques medicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales Baudelocque	LACOMME (M.)
Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.) BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.) BOUR (H.) CABROL (Ch.) GROSSIORD (A.) LAMBLING (A.) LAUNAY (Cl.) PAYET (M.) PERRAULT (M.) SIGUIER (F WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.) ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.)
Rhumatologie	DELCARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)

	MM.
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père. - In memoriam.

A ma Mère.

A ma Soeur.

A mes Frères.

A ma Famille.

A mes Amis.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544321_0035

A notre Président de Thèse :

Monsieur le Professeur BARIETY.

Professeur de Clinique Médicale.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur BONNIOT.

Médecin des Hôpitaux.

Qui nous a conseillé de traiter ce sujet et a mis à notre disposition les malades et les archives de son service.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A tous nos Maîtres des Hôpitaux de Paris

dont nous avons eu l'honneur d'être externe :

Monsieur le Docteur GUEULLETTE, in memoriam

Monsieur le Professeur MAHOUDEAU.

Monsieur le Professeur GARCIN.

Monsieur le Professeur SOULIE.

Monsieur le Professeur MOLLARET.

Monsieur le Professeur BROUET.

Monsieur le Professeur LESOBRE.

Monsieur le Docteur FOUQUET.

En témoignage de notre respect et de notre reconnaissance pour l'enseignement qu'ils nous ont prodigué.

INTRODUCTION

La découverte de la Streptomycine, du P.A.S. puis de l'isoniazide ont, à certains moments, provoqué l'espoir de voir s'éteindre, en quelques années, la tuberculose. Mais des souches de bacille de Koch en contact avec ces tuberculostatiques leur sont devenues résistantes : il s'agit d'une résistance acquise ou secondaire.

S'est ensuite posé le problème de la résistance primaire ou résistance primitive ou encore résistance d'emblée : des malades ont des souches résistantes à une drogue par laquelle ils n'ont jamais encore été traités ; (ces souches venant d'un contaminateur déjà traité).

Depuis une dizaine d'années, les médecins du monde entier s'inquiètent de ce phénomène. Au Congrès de l'Union Internationale contre la tuberculose réuni en 1961 à Toronto et au Congrès National de la tuberculose de Nantes en 1964, on s'en est beaucoup préoccupé.

Si la fréquence de la résistance primaire augmente, ne peut-on craindre une augmentation de la morbidité tuberculeuse ? La recrudescence actuellement observée de la gonococcie et des staphylococcies fournit la preuve qu'il existe un lien entre l'accroissement de fréquence d'une résistance primaire et la persistance d'un taux élevé de la morbidité d'une infection. En France, notamment, où le taux de la morbidité tuberculeuse est un des plus élevé du monde occidental, l'importance relative des résistances initiales est préoccupante.

Nous nous proposons dans ce travail d'exposer les résultats d'une étude de la sensibilité des bacilles de Koch à 3 des tuberculostatiques majeurs, à savoir l'isoniazide, la streptomycine, le P.A.S., effectuée au centre d'examens complémentaires de l'Hygiène Sociale.

Nous nous efforcerons, à l'aide de statistiques Françaises et Etrangères, de montrer la manière dont évolue le taux de la résistance primaire. Nous nous heurtons pour dégager une ligne de direction à de nombreuses difficultés. La comparaison des statistiques est susceptible d'entraîner à de fausses interprétations :

A - Les techniques utilisées varient d'un pays à l'autre, d'un laboratoire à l'autre et parfois dans le même laboratoire d'une année à l'autre. Les principales divergences portent sur les milieux, sur la richesse de l'inoculum, sur la date de lecture, sur les concentrations médicamenteuses testées.

B - Les résultats obtenus sont présentés différemment, les critères de résistance n'étant pas les mêmes.

Cependant on assiste actuellement à une uniformisation des méthodes d'étude de la sensibilité : sous l'impulsion de Messieurs Rist et Canetti, la méthode des proportions est maintenant employée par un grand nombre d'auteurs Européens et Américains.

C - Par ailleurs, il est toujours délicat d'affirmer le caractère primaire d'une résistance : on éprouve de grandes difficultés à interroger certains malades, par exemple en France les Nord-Africains, soit du fait de leur niveau mental, soit du fait de leur langage.

Mais si on sait s'acharner à préciser les antécédents des sujets susceptibles d'avoir déjà été traités par des anti-bacillaires, le taux de la résistance primaire apparaît, comme le Professeur Brouet l'a montré récemment, très réduite. D'autre part, pour les auteurs du premier rapport du centre d'étude Français sur la résistance primaire, il est raisonnable d'assimiler le cas des malades ayant pris des anti-bacillaires pendant un à quinze jours, au cas de ceux qui n'ont jamais pris de drogues, comme en témoigne le tableau suivant :

Durée éventuelle de la prise des drogues	Total	Résistance Nombre	°/°
Nulle	1887	181	9,6
1 à 15 jours	171	13	7,6
indéterminé	86	17	19,8
	2144	211	9,8

On constate, grâce à ce tableau, que chez les malades ayant pris des drogues pendant 1 à 15 jours, la résistance primaire (7,6 °/° des sujets) n'est pas plus fréquente que chez les malades n'ayant jamais pris de drogues (9,6 °/° des sujets).

D - La plupart des statistiques publiées sont fragmentaires et ne portent que sur un groupe de malades très limité, qui est loin d'être un échantillonnage représentatif des tuberculoses d'un pays tout entier.

Certaines statistiques, cependant, ont été établies dans les mêmes conditions pendant plusieurs années. La valeur absolue des chiffres trouvés nous a moins retenu que la tendance évolutive dégagée par l'analyse des résultats annuels.

oOo

ETUDE DE L'EVOLUTION DE LA RESISTANCE A L'I.N.H.

L'hydrazide de l'acide isonicotinique, isoniazide ou I.N.H. est connu au point de vue chimique depuis sa synthèse réalisée en 1912 par Meyer et Nally. Il est utilisé en thérapeutique depuis 1952. Il fut préconisé d'abord par des Américains et par des Allemands. Rapidement il fut considéré comme le tuberculostatique le plus puissant. La drogue fut commercialisée en France sous le nom de "rimifon".

On s'est aperçu rapidement que certains bacilles de Koch étaient capables de pousser en sa présence. Une sélection de mutants résistants se produit pour une concentration donnée et en particulier dans les cavernes tuberculeuses. Il s'avèra bientôt que des bacilles résistants étaient capables de contaminer des sujets et de provoquer chez eux une tuberculose évolutive. Dès 1952, on relève dans l'enquête des Services de la Santé publique Américaine un pourcentage de 1,9 °/° de résistance à 0,1 γ d'I.N.H. sur 320 souches venant de malades n'ayant jamais été traités par l'I.N.H. En France, Thibier et Canetti ont les premiers attiré l'attention sur la résistance d'emblée à l'isoniazide.

I - Durant les années 1955, 56, 57, 58 et 1959, s'est généralisée l'étude de la résistance primaire à l'isoniazide. On a assisté alors à une élévation rapide du taux de résistance.

Deux faits se dégagent :

A - Cette élévation a été particulièrement importante et rapide dans les pays "en voie de développement". Dans ces pays, l'isoniazide est trop

souvent employé isolément, les malades suivent mal leur traitement et l'interrompent précocement, la contagion est importante à cause des conditions défectueuses d'hospitalisation et de logement.

1 - Pepys et Mitchinson, dans une étude publiée en 1960, concernant 721 souches de tuberculeux originaires d'Afrique Orientale indiquaient :

	0 °/° de résistance primitive à l'I.N.H.	en 1955
sur 162 souches	16 °/° " " " " "	en 1957
sur 172 souches	9,9 °/°" " " " "	en 1959

2 - Devadatta et collaborateurs à Madras trouvaient :

sur 176 souches	3,2 °/° de résistance primaire à l'I.N.H.	en 1957
sur 338 souches	6,2 °/° " " " " "	en 1958

3 - Le Hir au Maroc et

4 - Short en Ouganda observaient le même phénomène.

5 - La même tendance était retrouvée dans certaines classes sociales déshéritées de pays économiquement développés où l'endémicité tuberculeuse est basse. Ainsi Gerstzen a publié en 1963 les résultats d'une enquête effectuée en Virginie intéressant 347 noirs tuberculeux. Il trouvait :

en 1957	sur 73 souches	4,1 °/°	de souches résistantes à l'I.N.H.
en 1958	" 84 "	20 °/°	" " " " "
en 1959	" 85 "	45 °/°	" " " " "
en 1960	" 105 "	56 °/°	" " " " "

A New-York, dans un groupe de détenus et de vagabonds tuberculeux, Chaves et collaborateurs signalent une tendance évolutive semblable.

B - Une élévation particulièrement importante du taux de résistance primaire à l'isoniazide était également observée chez les malades de moins de 30 ans. Citons :

1 - Les travaux de Gerbeaux.

	en 1955 0 °/° de résistance primaire à l'I.N.H.
(sur 15 souches)	en 1957 25 °/° de résistance primaire à l'I.N.H.
(sur 107 souches)	en 1958 8,4 °/° de résistance primaire à l'I.N.H.

2 - Kaplan obtenait les pourcentages suivants :

avant 1956 0 °/° de résistance à l'I.N.H.
en 1957 6 °/° de résistance à l'I.N.H.
en 1958 11 °/° de résistance à l'I.N.H.

3 - Meissner donnait les chiffres suivants :

en 1955 : 1,8 °/° de résistance primaire à l'I.N.H.
en 1956 : 2,8 °/° " " " " "
en 1957 : 2,1 °/° " " " " "
en 1958 : 3,6 °/° " " " " "
en 1959 : 2,9 °/° " " " " "

4 - Thibier et Canetti trouvaient chez les étudiants du centre Edouard Rist :

en 1958 : 9,09 °/° de résistance à l'I.N.H.
en 1959 : 10,52 °/° " " " "

Il faut remarquer que la prédominance de la résistance primaire chez les sujets jeunes n'est nullement un attribut constant de la résistance primaire. Elle ne s'observe pas dans les statistiques Anglaises. Elle est selon toute vraisemblance le fait d'une situation épidémiologique particulière se traduisant par la persistance d'une assez forte dansité infectante dans le pays correspondant, alors que la chimiothérapie y connaît un emploi intense.

II - L'évolution de la résistance primaire au cours des cinq dernières années de 1960 à 1965.

Une analyse des statistiques dressées dans les pays économiquement développés durant ces cinq dernières années laisse apparaître une certaine tendance à la stabilité.

1 - Nous envisagerons tout d'abord la situation en France.

a - Nous nous proposons d'exposer, en premier lieu, nos résultats qui ressortent de l'étude de la sensibilité des bacilles de Koch effectuées au centre d'examens complémentaires de l'hygiène sociale.

Nous rappellerons brièvement la technique utilisée, elle est restée la même depuis cinq ans. On utilise les milieux solides fournis par l'Institut Pasteur : milieux de Lowenstein Jensen en tubes de Legroux ; pour chaque étude nous employons 17 tubes : cinq pour chacun des 3 antibiotiques et 2 tubes témoins dont l'un est dilué en 1/5 par rapport à l'autre afin de permettre une meilleure estimation de la richesse en colonies. Pour l'isoniazide les concentrations ont été modifiées en cours d'étude :

du 1er janvier 1961 au 1er Octobre 1962

0,1 ; 0,5 ; 1 ; 5 ; 10 γ/cm^2 de milieu -

depuis le 1er octobre 1961 :

0,2 ; 0,5 ; 1 ; 5 ; 10 γ/cm^2 de milieu.

Suivant la richesse de l'expectoration en bacilles, l'ensemencement est direct ; ce qui permet d'avoir rapidement les renseignements, de tester la totalité des bacilles émis par le malade, ou indirect et c'est à la culture que nous avons eu recours dans la plupart des cas, ce qui permet d'éviter les pollutions bactériennes et mycotiques et de connaître la quantité de bacilles ensemencés. La lecture est faite entre le 35e et 40e jour.

Résultats :

en	1961	1962	1963	1964	1965
souches étudiées	146	200	368	296	331
résistantes	2	5	7	4	5
pourcentage	1,3	2,5	1,8	1,3	1,5

Nous considérons comme franchement résistantes à l'I.N.H. les souches bacillaires contenant plus de 1 °/° de colonies poussant sur les milieux de culture à 1 γ d'I.N.H./cm^2.

Depuis 1961, par conséquent, le pourcentage de cas souches résistantes a évolué dans d'étroites limites entre 1,3 et 2,5 °/°.

Rappelons que dans le 1e rapport du centre d'études sur la résistance primaire qui porte sur 2144 cas, une résistance à l'isoniazide est trouvée dans 4,6 % des cas. Pour les auteurs, Thibier, Canetti et Kreis est classée comme résistante à l'isoniazide toute souche contenant au moins 1 % de bacilles résistants à 0,2 μ g. ou 10 % de bacilles résistants à 0,1 μ g./ml.

b - Quelques auteurs Français signalent une élévation persistante du taux de résistance à l'isoniazide.

1 - R. Benda, F. Franchel et collaborateurs ont établi le taux de la résistance primaire chez les malades entrant au centre pneumologique de l'hôpital Beaujon.

Ils trouvaient :

en 1957 sur 118 cas 0 % de résistance à 0,1 μ g./ml.
en 1958 sur 156 " 0 % " " " " "
en 1959 " 143 " 1,3 % " " " "
en 1960 sur 190 cas 4,2 % de résistance à 0,1 μ g./ml.
en 1961-1962 sur 158 cas 6,9 % de résistance à 0,25 μg./ml.

Ces auteurs ont changé de technique en 1961 - le milieu liquide fut remplacé par un milieu solide. Malgré ce changement ils considèrent qu'il existe une augmentation signification de la résistance primaire à l'isoniazide.

2 - Meyer et Magloire ont trouvé :

de 1958 à 1962 sur 730 malades 2,1 % de résistance à 0,2 γ d'I.N.H.
en 1963 4 % de résistance d'I.N.H.

Mais ces auteurs entre-temps ont changé également de technique.

3 - Morel et Delaude (Toulouse) emploient la même technique depuis 1954.

de 55 à 1960 sur 254 cas 7 % de résistance à 0,3 γ d'I.N.H.
de 61 à 1963 sur 73 cas 8, 2 % " " " "

L'augmentation est minime et il faut tenir compte du peu de cas étudiés en 61 et 63.

4 - J. Charpin de Marseille adopte le critère suivant résistance à 0,2 γ d'I.N.H. Son étude porte sur deux années 1964 et 1965. Sur 206 sujets il trouve 32 cas de résistance à l'I.N.H. soit 15 % des cas.

C - La plupart des autres auteurs Français pensent que le taux de résistance à l'isoniazide est stable.

1 - Les Professeurs Etienne Bernard et Kreis donnent sur l'évolution de la fréquence de la résistance primaire à l'hôpital Laënnec les renseignements suivants :

1954-1957	sur	707	souches	2 %	de résistance	à	0,1	µg./ml.
1958	"	160	"	3,7 %	"	"	"	"
1959	"	181	"	3,3 %	"	"	"	"
1960	"	184	"	0,5 %	"	"	"	"
1961	"	131	"	1,5 %	"	"	"	"
1962	"	119	"	1,7 %	"	"	"	"

2 - Oudet à Strasbourg utilise une méthode voisine de celle préconisée par Canetti et Rist note :

en 1960	sur	187	cas	3,2 %	de résistance	à	0,1	γ d'I.N.H.
en 1961	"	154	"	3,2 %	"	"	"	"
en 1962	"	133	"	2,2 %	"	"	"	"

3 - L'étude de Brocard porte sur les tuberculoses découvertes aux centres médicaux et sociaux de la région Parisienne. La statistique comporte les souches bacillaires isolées pendant la période suivante, octobre 1960 à septembre 1962, soient 459 cas. Il trouve, en moyenne 2,2 % de résistance à 0,2 γ d'isoniazide et il ne relève pas d'augmentation.

4 - G. Weill et A. Lévy à Colmar utilisent la méthode des proportions, ils n'ont pas entre 1961 et 1963 perçu une augmentation du nombre de souches résistantes.

5 - Jean Plane à Sarrebourg donne les chiffres suivants :

en 1962	sur	32	cas	6 %	de résistance	à 0,2	µ d'I.N.H.
en 1963	"	47	"	6 %	"	"	"

6 - Chez les jeunes de moins de 30 ans.

Les quelques statistiques dont nous disposons, mettent en évidence, contrairement à ce qu'on craignait dans les années précédentes, une certaine stabilité.

A - Thilier et G. Canetti, A. Lepeuple et J. Marie Vivien donnent la répartition suivante ; leur travail porte sur 358 malades du Centre Edouard Rist :

en 1958	sur	66	souches	9,09 %
1959	"	57	"	10,5 %
1960	"	59	"	3,3 %
1961	"	50	"	10 %
1962	"	64	"	6,2 %
1963	"	62	"	8,06 %

6 bis - Gerbeaux n'avait pas relevé chez les enfants de résistance primaire avant 1957.

de 57 à 60 sur un total de 107 souches 8,4 de résistance à 0,2 γ d'I.N.H.

en 1961 " " " " 68 " 3 % de résistance à 0,2 γ d'I.N.H.

en 1962 " " " " 71 " 1 % " " " " "

en 1963 " " " " 72 " 5 % " " " " "

7 ter - Kaplan décelait une évolution semblable de la résistance.

Cette fréquence élevée s'explique : les sujets jeunes peuvent présenter une tuberculose de réinfection exogène à bacilles résistants, mais également une tuberculose de réinfection endogène à bacilles résistants, ayant pu être primo-infectés par des bacilles non sensibles.

2) Statistiques étrangères :

a - Les auteurs étrangers des pays économiquement développés trouvent, en général, une stabilité, voire une diminution de la résistance primaire.

1 - Etats-Unis - 1 - La statistique de laPublic Healt Service menée avec la coopération de 22 hôpitaux municipaux et d'Etats dans tous les Etats-Unis montre que de 52 à 62 la fréquence de la résistance primaire est restée sans changement.

		Résistance à 0,2 γ d'I.N.H. seul	Résistance I.N.H. + S.M.
1956	613 cas	1,1 %	0,3
1957	573 "	1,6 %	0,7
1958	842 "	2 %	0,6
1959	405 "	0,2 %	0 %
1960	454 "	1,5 %	0,9
1961-1962	2.400 "	1,6 %	0,8

Il n'existe pas de différence notable entre la résistance primaire chez l'homme et celle trouvée chez la femme. Mais on note un taux plus élevé de la résistance primaire chez les sujets jeunes.

		Résistance à I.N.H.	I.N.H. + S.M.
Moins de 25 ans	253 cas	3,2	1,2
25-34 "	366 "	1,1	0,3
35-44 "	473 "	2,5	0,8
45-54 "	480 "	1	0,4
55-64 "	447 "	1,1	0,7
67-74 "	234 "	0,4	
75 et plus	147 "	2,7	0,7

. . .

1 bis - L'étude de l'administration des vétérans dirigée par Hobby est d'interprétation délicate.

Une série d'observations a été pratiquée par le test direct sur 477 souches de mycobactéries entre Décembre 60 et Décembre 62. La fréquence de résistance primaire variait selon les critère de résistance utilisés, mais ne dépassaient pas 6 % pour l'I.N.H.

Une autre série d'observations a été pratiquée par le test indirect sur 1.204 souches, isolées chez des malades tuberculeux non traités, admis dans les hôpitaux de l'Administration des Vétérans entre septembre 62 et septembre 63. Elle montrait 3,9 % de résistance à 0,5 μg. d'I.N.H. par ml.

1 ter - Rappelons que Chaves entre 1955 et 1960 n'avait pas décelé une augmentation sensible de la résistance chez les malades hospitalisés à New-York.

12 % de Rés. à 0,1 sur 1.016 souches en 55
13 % " " " 0,1 sur 428 " " 1960.

2 - En Angleterre

L'enquête menée sous la direction de Fox du British Medical Research Council portant sur 974 cultures de 1.404 malades non traités et publiée en 1957 est basée sur un échantillonnage représentatif de la population de l'Angleterre. La méthode repose sur la définition de la résistance par le rapport de la concentration inhibitrice à celle d'une souche de référence. La résistance ratio selon les Auteurs Anglais est le chiffre obtenu en divisant le taux le plus fort de l'antibactérien qui laisse pousser au moins 20 colonies de la souche de référence.

		I.N.H.	I.N.H. + S.M.	I.N.H. + P.A.S.	I.N.H. + S.M. + P.A.S.
1955-56	964 cas	0,7	0,1	0,2	0,1

2 bis - En 1960 - Le rapport de Marks du Public Healt Laboratory Service montrait une légère augmentation du taux de résistance à l'I.N.H. qui ne permet pas de tirer une ligne de direction :

		I.N.H.	I.N.H. + S.M.	I.N.H. + P.A.S.	I.N.H. + S.M. + P.A.S.
1955-56	1.338 cas	1 %	0,3	0,1	0,1

Notons que le taux de résistance était le même chez les hommes et les femmes et qu'il n'était pas sensiblement plus élevé chez les moins de 25 ans, ce qui indique une situation épidémiologique différente de celle de la France.

L'étude de la British tuberculosis Association de 1963 portant sur des cas observés dans 38 centres de phtisiologie (octobre 60 - avril 61) donne une fréquence plus élevée mais les méthodes ne sont pas les mêmes et une très récente publication confirme la stabilité déjà prévisible grâce aux enquêtes précédentes.

3 - En Italie :

Le Professeur Daddi de Milan trouve :

	I.N.H. seul	I.N.H. + S.M.	I.N.H. + S.M. + P.A.S.
Entre 57 et 60	3,9 %	1,3	0
en 61	0	2,7	0
en 62	0	4,7	0
en 63	1,8 %	0	1,8

Le Professeur Lucchesi n'a pas constaté, lui aussi, d'augmentation.

	I.N.H.	S.M. + I.N.H.
En 61	1,5 %	4,5 %
en 62	4,7 %	2,3
en 63	0	5,8 %

4 - En Finlande Raunic obtenait :

	I.N.H.	I.N.H. + S.M.	I.N.H. + P.A.S.
En 59	1,1 %	4,4	0
en 60	0,6 %	0,6	0,6

b - Pour plusieurs auteurs étrangers, il existe une augmentation de la résistance à l'I.N.H.

Depuis 1961, les travaux sur la résistance primaire à l'isoniazide dans les pays insuffisamment développés sont peu nombreux et ne reflètent pas tous la situation réelle.

1 - A Tanger, Chicou emploie la méthode des proportions de Rist et Canetti et ses critères de résistance et il trouve une augmentation de plus d'1/3 de cette résistance (son étude portait sur 274 souches en 1962 et sur 249 souches en 1963).

2 - Au Brésil Fraga et ses collaborateurs n'ont pas employé la même méthode en 1960 et en 1961 : en 1960 le titrage était surtout direct, la dimension de l'ensemencement n'était pas mesurée. En 1961, le titrage direct et indirect ont été utilisés ; toutes les souches trouvées résistantes au test direct ont été soumises au titrage indirect.

en 1960 sur 143 cas 5 % de résistance à l'I.N.H.
en 1961 " 143 " 8 % " " " "

Il existe donc au Brésil entre 1960 et 1961 une nette augmentation d'autant plus que l'auteur considère que les souches trouvées résistantes au test direct en 1960, ne l'étaient pas toutes vraiment.

De l'étude des statistiques dernièrement publiées, se dégage la notion de stabilité du taux de fréquence de la résistance primaire à l'isoniazide depuis 1960, du moins dans les pays à haut niveau de vie. Il est difficile pour le moment, de juger de l'évolution dans les pays les plus déshérités.

Cette stabilité est due à la qualité grandissante de la lutte anti-tuberculeuse : chimiothérapie mieux appliquée, prévention meilleure de la contagion.

Un autre facteur intervient probablement : lors du passage de souches isoniazido-résistantes chez le cobaye (Meissner) ou chez le singe (Schmidt, A. Grever, Hoffmann, Rehm et Sullivan) on constate une perte de l'isoniazide résistante. L'équivalent de ces expériences est probable chez l'homme.

Par ailleurs, la part des souches de résistance faible sur le total des souches isoniazido-résistantes est beaucoup plus élevée, en cas de résistance

primaire, qu'en cas de résistance acquise : deux phénomènes peuvent expliquer cet état de choses. Le premier serait une baisse du niveau de l'isoniazide-résistance de la souche chez l'hôte nouvellement contaminé. In vitro de pareilles baisses ne sont pas exceptionnelles ; in vivo le phénomène a été encore peu étudié. L'autre explication serait la virulence plus grande des souches faiblement isoniazido-résistantes, catalase-positives : les souches retrouvées en cas de résistance primaire représenteraient jusqu'à un certain point une sélection des souches les plus virulentes.

Certains auteurs, en particulier les auteurs Américains, attribuent l'absence de changement dans la résistance primaire au fait que la résistance est due non à l'infection par des personnes dont les bacilles sont devenus résistants au cours du traitement, mais à la présence d'organismes naturellement résistants. Des bacilles acido-résistants non tuberculeux dits atypiques peuvent être pris, pour des bacilles tuberculeux et sont habituellement résistants. Ils sont relativement fréquents dans certaines régions (Sud des Etats-Unis) et encore rares en France.

oOo

RESISTANCE PRIMAIRE A LA STREPTOMYCINE

Cette drogue fut isolée, en 1943, d'actinomyces griseus par Schaty, Bugie et Waksman. Elle fut utilisée chez l'homme en 1945 par Feldman et constitue depuis cette date un des éléments majeurs de la thérapeutique anti-tuberculeuse.

C'est chez une infirmière que fut découvert, en 1949, par Furtos et Doane le premier cas de tuberculose à bacilles d'emblée résistants à la Streptomycine. Brun et collaborateurs observent, dès 1950, un cas semblable lié à une contamination conjugale.

La résistance à la streptomycine seule est la plus fréquente des résistances primaires. On constate cette prédominance à des degrés divers, dans la plupart des statistiques de résistance primaire, tout au moins lorsqu'elles concernent des sujets de tout âge et non pas uniquement des sujets jeunes et lorsqu'elles proviennent de pays ayant employé la chimiothérapie de la tuberculose sur une grande échelle dès ses débuts, c'est-à-dire avant l'isoniazide. Ce fait peut étonner : en effet, la résistance acquise à la streptomycine seule est à l'heure actuelle très rare. Ce contraste pour Thibier et Canetti relève a priori de trois causes : α) la streptomycine seule ou associée à un autre antibiotique est encore souvent employée dans le traitement d'infections pulmonaires non tuberculeuses. Si l'infection pulmonaire ainsi traitée est une tuberculose méconnue, les conditions sont réalisées pour qu'il y ait développement d'une streptomycino-résistance qui, lors de l'extériorisation ultérieure de la tuberculose, apparait comme primaire, alors qu'elle est, en fait, acquise ; mais cette cause semble très secondaire.

β) Il est plus probable que les souches résistantes à la streptomycine ont été sélectionnées en grande partie avant l'avènement de l'isoniazide. Un réservoir de souches résistantes, en quelques sorte historique, s'est constitué, qui n'a plus guère de chances de s'enrichir. La part que ces résistances d'un type particulier représentent sur le total des résistances primitives, est plus élevé chez les sujets de plus de 30 ans que chez ceux de moins de 30 ans.

γ) Par ailleurs les souches résistantes peuvent être des souches ayant perdu leur isoniazide résistance.

1 - En France.

a - Nos résultats. Nous prenons comme taux de résistance 10 γ /cm^2.

	1961	1962	1963	1964	1965
Souches étudiées	146	200	368	296	331
Résistantes	1	2	2	3	4
Pourcentage	0,6	1	0,5	1	1,2

Depuis 1961, par conséquent, le pourcentage de ces souches résistantes a évolué dans d'étroites limites entre 0,5 et 1,2 %.

Dans le premier rapport du centre d'études sur la résistance primaire (2/144 cas). On trouve une résistance à la streptomycine dans 7,6 % des cas. Est classée comme résistante à la Streptomycine toute souche contenant au moins 1 % de bacilles résistants à 4 μ g./ml. ou 50 - 100 % de bacilles résistant à 2 μ g./ml

b - Charpin à Marseille en 1964 et 1965 trouve un pourcentage élevé de résistance à la streptomycine : 36 cas sur 206 malades soit 17 %.

c - Une stabilisation voire une diminution de la résistance à la Streptomycine est retrouvée par la plupart des auteurs Français et étrangers.

1 - Le Professeur Etienne Bernard et Kreis trouvent les chiffres suivants :

	1954-1957	1958	1959	1960	1961	1962
Souches étudiées	707	160	181	184	131	119
	3,6 %	5 %	3,3 %	2,7 %	2,9 %	2,5 %

2 - Morel et Delaude comptent :

entre 1955 et 1960 sur 254 cas 16,9 % de résistance à la strepto,
durant 61 et 62 4,1 % " " " " "

3 - Oudet à Strasbourg trouve :

en 1960 sur 187 S. 7,4 % de résistance à 2 γ de SM. et :
1 % de résistance à I.N.H. + S.M.

en 1961 " 154 S. 5,5 ½ de résistance à 2 γ de S.M. et
2 % de résistance à I.N.H. + S.M.

en 1962 sur 133 S. 7,5 % de résistance à 2 γ de S.M. et
1,5 % de résistance à I.N.H. + S.M.

4 - Chez les jeunes de moins de 30 ans

Gerbeaux trouve :

en 1961 sur 68 cas 5 %
en 1962 " 71 " 13 %
en 1963 " 72 " 3 %

4 bis - Kaplan trouve :

en 1957 9 % de résistance à la Streptomycine
en 1958 3 % " " "

4 ter - Thilier et Canetti donnent les chiffres suivants chez les étudiants :

	Résistance à S.M.	Résistance à I.N.H. + S.M.	Résistance à S.M. + I.N.H. + P.A.S.
en 1958	1,5 %	3 %	0
en 1959	0 %	7 %	0
60	1,6 %	1,6 %	0
61	4 %	8 %	2 %
62	1,5 %	1,5 %	1,5 %
63	4,8 %	1,6 %	3 %

A remarquer les taux de 1,5 % et 3 % de souches résistantes aux trois drogues à S.M. + P.A.S. et I.N.H.

2 - Chez les Etrangers :

a - Certains auteurs pensent à une stabilité voire à une diminution du taux de résistance primaire à la streptomycine.

1 - Hobby (administration des vétérans) trouve :

en 1961 sur 477 cas 4,7 % de résistance à 2 γ de S.M.

en 1963 sur 1240 cas 3,1 % de résistance à 2 γ de S.M. et 1 % de double résistance.

2 - U.S. Public Healt (coopération de 22 hôpitaux et du laboratoire Trudeau :

en	1955	sur	776	cas	3,6 %	
	1956	"	613	"	3,9 %	de résistance à 10 γ de streptomycine
	1957	"	573	"	2,8 %	
	1958	"	842	"	4 %	
	1959	"	405	"	2,7 %	
	1960	"	454	"	4,2 %	
	1961 }	"				
	1962 }	"	2400	"	2,8 %	

3 - Bogen a étudié plus de 50 statistiques publiées jusqu'en 1958 et qui portent sur 17.000 cas. Il a mis en évidence la stabilité de la résistance primaire à la Streptomycine de 1950 à 1957.

4 - En Italie Lucchesi trouve :

en 1961 sur 66 souches 7,5 % de R. à S.M. et 4,5 % de R. à S.M. + I.N.H.

en 1962 sur 45 souches 4,7 % de R. à S.M. et 2,3 % de R. à S.M. + I.N.H.

en 1963 sur 17 souches 0 % de R. à S.M. et 5,8 % de R. à S.M. + I.N.H.

Daddi met en évidence :

en 1961 sur 37 souches 8,1 de R. à S.M. seule et 2,7 % de R. à S.M. + I.N.H.

en 1962 sur 43 souches 2,3 de R. à S.M. seule et 4,8 de R. à S.M. + I.N.H.

en 1963 sur 54 souches 1,8 de R. à S.M. seule et 1,8 de R. à S.M. + I.N.H. + P.A.S.

6 - La statistique de Köhler à Leipzig laisse apparaître une très nette diminution.

en 1955	11 % de résistance
1956	6 %
1957	0
1958	0
1959	2 % de résistance à la streptomycine

7 - Dissman en Autriche donne les chiffres suivants :

en 1955 2,1 % de résistance à la streptomycine
en 1956 2,1 % " " " "
1957 1,1 % " " " "
1958 0,5 % " " " "

8 - Raunio en Finlande

en 1959 5,6 % de R. à la S.M. seule et 4,4 % de R. à 2 anti-bacillaires

en 1960 1,9 % de R. à la S.M. seule 0,6 % de R. à 2 anti-bacillaires.

9 - En Angleterre, Fox et Marks ont employé la même technique :

en 1954 Fox a trouvé sur 974 souches 2,3 % de R. à S.M. et 0,1 % de Rés. à S.M. + I.N.H.

en 1960 Marks sur 1388 souches :

2,1 % de R. à S.M. seule,
0,3 % de R. à S.M. + I.N.H.
0,1 % de R. à S.M. + I.N.H. + P.A.S.

b - Quelques auteurs pensent à une augmentation :

1 - Iwasaki (Japon) met en évidence une augmentation du taux de résistance à la Streptomycine :

en 1957 3,4 % de résistance à S.M. et 3,2 % de R. à S.M. + I.N.H.
en 1959 5 % de résistance à S.M. et 2,9 % de R. à S.M. + I.N.H.

2 - Meissner chez 1546 enfants :

en 1955 1,4 %
1956 1,4 % } de résistance à la Streptomycine.

en 1957	0,7 %
58	3,6 %
59	2,4 %

Il sera intéressant dans les prochaines années de voir si la fréquence relative de la résistance à la Streptomycine tend à rester la même alors que la période de la constitution possible d'un réservoir de souches uniquement streptomycino-résistants s'éloigne de plus en plus, l'hypothèse de l'existence de souches ayant perdu leur isoniazido-résistance chez le sujet nouvellement contaminé, apparaîtra comme plus vraisemblable.

oOo

ETUDE DE LA RESISTANCE AU P.A.S.

L'acide para-amino-salicylique répond à la formule C_8H_3-OH (2) - NH_2 (4)-COOH. Connu depuis 1902, il n'a été introduit qu'en 1944 par Schmann.

Le taux de résistance au P.A.S. est en général faible

1 - En France

a - Nous avons trouvé en prenant comme taux de résistance 1 γ/cm²
sur 146 S. en 1961 0,6 % de souches résistantes au P.A.S.
sur 200 S. en 1962 1 % de souches résistantes au P.A.S.

Rappelons que Thibier, Kreis et Canetti dans le rapport du Centre d'études sur la résistance primaire indiquent une résistance de 2,2 % au P.A.S.

Pour ces auteurs est classée comme résistante au P.A.S. toute souche contenant au moins 1 % de bacilles résistants à 0,5 μg./ml. ou 10 % de bacilles résistants à 0,25 μg./ml.

b - La grande majorité des auteurs Français pensent qu'il existe une stabilisation, voire une diminution de la résistance primaire au P.A.S.

1 - Les Professeurs Etienne Bernard et Kreis ne trouvent dans leurs statistiques dressées depuis 1954 que 2 % de résistance à 0,5 μ g./ml., en 1959 ; les autres années, ils ne mettent pas en évidence de résistance.

2 - Oudet note :

en 1960	sur	187	souches	3,2 %	de résistance	à 0,25 γ de P.A.S.
en 1961	"	154	"	1 %	"	" " " "
en 1962	"	133	"	2,2 %	"	" " " "

3 - Benda découvre :

en 1957	sur	118	souches	0 %	de résistance	à 0,5 γ de P.A.S.
1958	"	156	"	0 %	"	" " " "
1959	"	143	"	1,3 %	"	" " " "
1960	"	190	"	0,52 %	"	" " " "
{1961	"	158	"	1,6 %	"	" " " "
}1962	"					

4 - Morel et Delaude sont les seuls à trouver un pourcentage nettement supérieur de souches résistantes au P.A.S. :

en 1957 7,5 % de couches résistantes à 1 γ de P.A.S.
en 1961 2,7 % " " " " " "

Ce pourcentage assez élevé provient, selon les auteurs, du fait que la plupart des malades testés étaient des paysans. Le bacille bovin est souvent résistant au P.A.S. Selon Wallace et Weber 40 % des souches de bacilles bovins ont une résistance au P.A.S. 4 fois supérieure à celle du bacille humain et 17 % des souches une résistance huit fois supérieure.

2 - Les statistiques étrangères :

1 - U.S. - Public Healt -

en 1956	sur 613	souches	0,8 %	de résistance à 10 γ	de P.A.S.
1957	" 573	"	0,9 %	" "	"
1958	" 842	"	1,9 %	" "	"
1959	" 405	"	0,5 %	" "	"
1960	" 454	"	0,9 %	" "	"
{ 1961					
} 1962					

2 - Fraga (Brésil)

en 1960 1 % de résistance à 0,5 γ de P.A.S.
" 1962 0 % " " " " "

3 - Daddi (Italie)

Ne trouve pas de résistance entre 57 et 63 au P.A.S. et en 1963 une triple résistance à la streptomycine, à l'I.N.H., au P.A.S.

4 - Meissner chez les enfants trouve :

en 1955	1,4 %
en 1956	3 %
1957	2,4 %
1958	2,3 %
1959	1 %

5 - Köhlen à Leipzig

en 1955 5 % ; 1956 0 % de résistance ; 1957 0 % ; 1958 2 %
1959 2 %.

oOo

CONCLUSION

En France et spécialement à Paris, la fréquence des tuberculoses à bacilles d'emblée résistants à l'I.N.H. et à la streptomycine reste faible et à peu près stable de 1960 à 1965. Elle est de l'ordre de 1 à 4 % pour l'isoniazide, mais plus importante de l'ordre de 1 à 7 % pour la streptomycine.

En France il faut souligner 2 exceptions :

1 - Dans la région de Marseille, les phtisiologues ont observé une fréquence de l'ordre de 30 % (15 % pour l'I.N.H. et 17 % pour la streptomycine.

2 - Chez les étudiants, en particulier chez les étudiants en médecine, on trouve un pourcentage de l'ordre de 10 %.

Dans certaines régions du monde, en particulier en Afrique et en Amérique Latine, la fréquence de la résistance primaire dépasse souvent 10 %.

oOo

Résistance à la Streptomycine

	S.M. 10 γ/cm^2	S.M. 5 γ			S.M. 2 γ	S.M. + I.N.H.
1955			3,6 % (707 C.) [1955–1956]	16,9 % (254 C.) [1955–1959]		
1956						
1957						
1958			5 % (1608)			
1959			3,3 % (181)			
1960			2,7 % (184 C.)		7,4 % (187 C.)	1 %
1961	0,6 % (146 c.)		2,9 % (131 C.)	4,1 % [1961–1962]	5,5 % (154 C.)	2 %
1962	1 % (200 C.)		2,5 % (119 C.)		7,5 % (133 C.)	1,5 %
1963	0,5 % (338 C.)	17 % (206 C.) [1963–1965]				
1964	1 % (296 C.)					
1965	1,2 % (331 C.)					
	Bariéty et Bonniot	Charpin	Etienne Bernard et Kreis	Morel et Delaude	Oudet	

Résistance à la Streptomycine

	S.M. 210Y	S.M.	S.M. + I.N.H.	S.M.	S.M. + I.N.H.	S.M. + I.N.H. + P.A.S.
en 1955	3,6 % (776)					
1956	3,9 % (613)					
1957	2,8 % (573)					
58	4 % (842)					
59	2,7 % (405)					
60	4,2 % (454)					
{ 61	2,8 % (2400) [61–62]	7,5 % de R. (66 C.)	4,5 %	8,1 % (37 C.)	2,7 %	
{ 62		4,7 (45 C.)	2,3 %	2,3 (43 C.)	4,8 %	
1963		0 % (17 C.)	5,8 %	1,8 (54 C.)	et 1,8	
	U.S. Public Healt	Lucchesi	Lucchesi	DADDI.	Daddi	

<u>Résistance à S.M.</u>

	S.M.		S.M.	S.M.+ I.N.H.	S.M.	S.M.+ I.N.H.	S.M.	S.M. + I.N.H.	S.M. + INH. + P.A.S.
1954					2,3	0,1 %			
1955	11 %	2,1			(974)				
1956	6 %	2,1 %							
1957	0	1,1 %							
1958	0	0,5 %							
1959	2 %		5,6 %	4,4 %			2,1	0,3	0,1
1960			1,9	0,6 %				(1388 C.)	
	Köhler (Leipzig)	Dissman	RAUNIO		FOX		Marks	M a r k s	Marks

Résistance à S.M.

	S.M.	S.M. + I.N.H.	Strept.
1955			1,4 %
1956			1,4 %
En 1957	3,4 %	3,2 %	0,7 %
1958			3,6 %
1959	5 %	2,9 %	2,4 %
	Imasaki	Imasaki	Meissner

Résistance à l'isoniazide

	I.N.H.	I.N.H.	I.N.H.	I.N.H. 1 γ g/ml.	I.N.H.	I.N.H.	I.N.H. 0,2 γg./ml.
1954						1,8 %	
1955	0			0 %			
1956		3,2 % (176 c.)			0 %	2,8 %	
1957	16 % (162 c.)		4,1 % (73 c.)	(95 %) (1) (16 c.)	6 %	2,1 %	
1958		6,2 % (337 c.)	20 % (84 c.)	8,4 % (107 c.)	11 %	3,6 %	9,09 % (66 c.)
1959	9,9 % (172 c.)		4,5 % (sur 85 c.)			2,9 %	10,52 (57 c.)
1960			56 % (105 c.)				3,3 % (59 c.)
1961				3 % (68 c.)			10 % (50 c.)
1962				1 % (71 c.)			6,2 % (64 c.)
1963				(1) 5 % (72 c.)			8,06 (sur 62 c.)
1964	Pepys Afrique Orientale	Devadetta (Madras)	Gerstzen	Gerbeaux	Kaplan	Meissner	Thibier et Canetti.
1965							

Résistance à l'I.N.H.

	I.N.H. 1 γ/cm3	I.N.H. 0,1 μg./ml.	I.N.H. 0,2 γ	I.N.H. (0,35 γ D'I.N.H.)	I.N.H. 0,2 γ
1957		0 % (sur 118 cas)			
1958		0 % (sur 156 cas)		7 % de R. (254 C.) [1957–1960]	
1959		1,3 % (sur 143 cas)	2,1 % (sur 730 malades)		
1960		4,2 % (sur 190 cas)			
1961	1,3 % (146 C.)	6,9% (à 0,25 g./ml) (sur 158 cas)		8,2 % [1961–1963]	
1962	2,5 % (200 C.)			(73 cas)	
1963	1,8 % (368)		4 %		
1964	1,3 % (296)				15 % 206 cas
1965	1,5 % (331)				
	Bariéty, Bonniot	Benda et Franchel	Meyer et Magloire	Morel et Delaude	Charpin

<u>Résistance à l'I.N.H.</u>

	I.N.H. 0,1 µg./ml.	I.N.H. 0,1 γ	I.N.H. 0,2 γ	I.N.H. 0,2 γ	I.N.H. + S.M.	I.N.H. 0,5 γ
1955 1956	2 % (707 S.)			1,1 %	0,3 (613 S.)	
1957				1,6	0,7 (573)	
1958	3,7 % (sur 160 S.)			2 %	0,6 (842 S.)	
1959	3,3 % (sur 281 S.)			0,2 %	0 % (405 S.)	
1960	0,5 % (sur 184 S.)			1,5 %	0,9 (454 S.)	
1961	1,5 % (sur 131 S.)	3,2 % (sur 187 S.)		1,6 %	0,8 (2400 S.)	6 % (477 S.)
1962	1,7 % (sur 129 S.)	3,2 % (sur 154 S.)	6 % (32 cas)			3,9 %
1963		2,2 % (sur 133 S.)	6 % (sur 47 cas)			(1204 S.)
1964 1965	Pr. Etienne Bernard et Kreis	Oudet	J. Plane	U.S. Public Healt serv. Coop. Invest. Pas d'augmentation de la R.		Hobby Administration des vétér. Test direct de décembre 60 à déc. 62. Test indirect de sept. 62 à sept. 63.

Résistance à l'I.N.H.

	I.N.H. 0,1γ	I.N.H. 1γ	I.N.H.+S.M.	I.N.H.+P.A.S.	T.R.	I.N.H. 1γ	S.M.+I.N.H.	I.N.H.+P.A.S.	T.R.
1955									
1956	12 % (sur 1016 γ)	0,7	0,1 (964 souches	0,2	0,1				
1957									
1958									
1959									
1960	13,8 (428 s) (et 2,6 à 1γ d'I.N.H.)					1 % (133 S.)	0,3	0,1	0,1
1961									
1962									
1963									
1964									
	Chaves New-York. Méthode de titrage indirect avec des ensemencements parfois un peu lourds.	FOX résistance Fox				MARKS Méthode voisine de celle de Fox			

donc taux stable en Angleterre
Cependant l'étude de la Britisch tuberculosis Association en 1963 donne une fréquence plus élevée mais les méthodes ne sont pas les mêmes.

Résistance à l'I.N.H.

	I.N.H.	I.N.H. + S.M.	I.N.H.+S.M.+P.A.S.	I.N.H.	S.M. + I.N.H.
1956					
1957					
1958	3,9 %	1,3	0		
1959					
1960					
1961	0	2,7	0	1,5 %	4,5 %
1962	0	4,7	0	4,7 %	2,3 %
1963	1,8 %	0	1,8	0	5,8 %
	Pr Daddi		Pr. Daddi	Pr. Lucchesi	Pr. Lucchesi

Résistance à l'I.N.H.

	I.N.H.	S.M. + I.N.H.	I.N.H. + P.A.S.	I.N.H.
En 59	1,1 %	4,4	0	
en 60	0,6 %	0,6	0,6	5 % (143 c.)
1961				8 % (143 c.)
1962				
1963				
1964				
1965				
	RAUNIO (Finlande)			Fraga

Vu, le Président de Thèse :

Professeur M. BARIETY

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur G. BROUET

Vu, et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

- ALLIAUME PAILLARD. -

Etude de la résistance d'emblée des bacilles de Koch aux bactériostatiques (346 cas).
Thèse 1963.

- J. AUGLA. -

Résultats et interprétations des cultures et des résistances en fonction des traitements reçus avant l'entrée en sanatorium -
Rev. tuber. Paris 25 - 1961.

- ARNOLDS, AUDUROY et WIESMANN. -

Evaluation de la résistance primaire et secondaire pour l'ensemble de la Suisse. Congrès de Nante 14-18 mai 1964.
Revue de tuberculose et de pneumologie. Paris 1964-28-n° 7 et 8, pp. 797-800.

- M. BARIETY, R. BONNIOT, G. BONNAUD et SAINT-PAUL. -

Etude de la résistance d'emblée des bacilles de Koch aux bactériostatiques chez 146 malades nouvellement dépistés dans un centre de triage Parisien.
Revue de la tuberculose avril 62 - 26 n° 4, p. 525.

- M. BARIETY et BONNIOT. -

Octobre 1966.

- BATTARD. -

Contribution à l'étude de la résistance initiale du B.K. aux antibiotiques anti-tuberculeux majeurs -
Thèse Paris 1960, n° 870 - 47 pages.

- R. BENDA, F. FRANCHEL, E. ORINSTEIN et Melle. DELAVILLE. -

A propos de la résistance des bacilles chez les tuberculeux pulmonaires non encore traités par les antibiotiques.
Revue de tuberculose et de pneumologie - avril 1961 - 25, n° 4, p. 430-433.

- R. BENDA et FRANCHEL. -

Sur la question de la résistance d'emblée de certains bacilles tuberculeux. Entretiens de Bichat 1963.
Paris exp. scient. Française p. 557-560.

- R. BENDA, F. FRANCHEL, E. GRINSTEIN et Melle. DELAVILLE. -

Sur les bacilles tuberculeux d'emblée résistants.
Revue de tuberculose et de pneumologie, Paris 1963, n° 1, janvier p. 143-148.

- ETIENNE BERNARD, B. KREIS, D. PARIENTE et S. PRETET. -

Fréquence de la résistance primaire observée à la clinique de pneum. de l'hôpital Laënnec de 57 à 62.
Revue de la tuberculose - Paris 1964 - 28, n° 1, janvier pp. 772-776.

- ETIENNE BERNARD et B. KREIS. -

Résistance du bacille de Koch aux médicaments anti-bacillaires. Problèmes biologiques, cliniques et thérapeutiques - extrait du XIVe Congrès national de la tuberculose.
Nantes 1964 - Revue tuberculose et de pneumologie -
Paris 1964 - n° 7-8 juillet - août pp. 771-852.

- ETIENNE BERNARD et KREIS. -

Les conséquences pratiques de la résistance primaire des B.K. aux médicaments anti-bacillaires.
Revue du Praticien 21-1-65 p. 275-282.

- E. BOGEN. -

Infection with drug resistant tubercle bacilli.
Frans 17 th. conf. Chimother. Tuberc. Veterans adm. Washington 1959, pp. 244-257.

- H.E. BRISSAUD. -

In. la signification clinique des mesures de résistance bactérienne.
Bull. Un. Intern. tubercl. 27. 1957, pp. 228-234.

- BROUET. -

Revue de tuberculose et de pneumologie
Tome 28, n° 11, novembre 64, p. 1207.

- H. BROCARD, H. HOUSSET, A. COHEN : étude de la sensibilité des B.K. aux antibiotiques classiques au cours du dépistage systématique de la tuberculose dans l'industrie Parisienne.
Rev. tuber. et Pneum. 1963-27-1177.

- J. BRUN, J. KALLER, KALB et POMMATEAU. -

Un cas de streptomycino-résistance d'emblée.
Lyon Médical 1950 - 24 p. 381.

- BRITISH TUBERCULOSIS ASSOCIATION. -

Acquied drug resistance in patients with pulmonary tuberculosis in Great Britain, a national survey. Tubercle (Lond). 44-1963, pp. 1 à 20.

- G. BURGHARD, H. PATE et KUETGENSGRUSSENMEYER. -

Primo-infection chez l'enfant par des souches de Mycobacterium tuberculosis résistantes.
Conférence internationale de la tuberculose Torento 1961.
Excepta Medica 1961, 41 p. 7.

- G. CANETTI, (N.), RIST et GROSSET J. -

Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par la méthode des proportions.
Rev. tuberculose et pneum. 1963-27-217.

- G. CANETTI, B. KREIS, R. THIBIER, J. GROSSET et J. OLUSZYK. -

Fréquence et caractères de la résistance primaire dans 2.144 cas de tuberculose pulmonaire non encore traitée provenant de diverses régions de France.
Revue de tuberculose et de pneumologie. Tome 28, n° 11, 1964.

- A.D. CHAVES, C. DANGLER, H. ABELESS, A.B. ROBINS et D. WIDELOCK. -

Importance des souches résistantes de mycobactérium tuberculosis isolées chez des malades non traités à New-York pendant l'année 1960.
"American Review Resp. Dis. "novembre 61 - 84, n° 5, pages 647-656.

- J. CHARPIN, J. TARANGER, Ph. OHRESSER, J.P. ROCCASENA, et G. HENILLIT. (Marseille).

Résistance primaire et milieu social.
Revue de la tuberculose. Tome 30, n° 2 - 3.
février - mars 1966, p. 318.

- CHAVES. -

Résistance primaire aux médicaments au cours de la tuberculose aux Etats-Unis.
"Amer. rev. resp. dis.", t. 89, mars 64, pp. 350-351.

- CHICOU (Tanger). -

Traitement de 140 malades dont les bacilles résistent à l'I.N.H. et à la streptomycine-
Revue de tuberculose et de pneumologie, tome 28 - 7-8 p. 825.

- CORROLER J., J. LUCAS, F. SOUTERON. -

Etude des résistances primaires aux 7 anti-tuberculeux.
Revue de tuberculose et de pneumologie - juillet-août 64, p. 811.

- COURY et Ph. THIBAULT. -

Revue de praticien,
janvier 65, p. 255.

- CUMMINGS et LIVINGS. -

Importance des bacilles streptomycino-résistants chez 526 malades d'hôpital.
"American Review of tuberculosis" 1954-70, p. 637.

- CUMMINGS et LIVINGS. -

Importance des bacilles résistants à la streptomycine, à l'isoniazide et au P.A.S. chez 3.161 malades, anciens combattants atteints de tuberculoses jamais traitée.
Trans. 17 th. Conf. On Chemoth tuberc. US. Armed Force 1958, p. 252.

- DADDI (Milan). -

Revue de tuberculose et de pneumologie.
juillet, août 64 p. 776.

- DELAUDE (Toulouse). -

Revue de la tuberculose.
juillet, août 1964, p. 777.

- R. DEBRE, H.E. BRISSAUD et H. NOUFFLARD. -

Bacilles résistants à la Streptomycine dans la méningite tuberculeuse
"Semaine des Hôpitaux de Paris" 1952-28, p. 1676.

- R. DEBRE, H. NOUFFLARD, H.E. BRISSAUD et GERBEAUX. -

Primo-infection chez des enfants par des souches de bacilles de Koch initialement résistantes à la streptomycine et à l'isoniazide.
"American Rev. of tuberculosis", n° 1959 - 80 p. 326 à 339.

- S. DEVADETTA, A.L. BHETIA et collaborateurs. -

Bulletin de l'organisation mondiale de la Santé.
Vol. 22, n° 6, 1961, p. 807-829.

- DISSMAN E. et IGLANER. -

Uber die Haufigkeit bakteriellen Resistenz bei Lungentuberkulosen zu Beginn der stationarem Behandlung.
Tuberkuloseartz 1960 - 14 - p. 1.

EAST. African British Medical Research Council Isoniazid Investigation.
"Tubercle London" 1959 - 40, p. 1.

- FOUQUET, HEIMANN, TEYSSIER et N. RIST. -

Méningite tuberculeuse à germes résistants à l'isoniazide et à la streptomycine.
"Revue de la tuberculose", 1958 - 22 p. 490.

- FOX, A. WIENER, D.A. MITCHINSON, SELKON J.B. et SUTHERLAND I. -

Importance des bacilles tuberculeux antibio-résistants chez des malades jamais traités atteints de tuberculose pulmonaire. Enquête nationale.
"Tubercle London", 1957 - 38, p. 71.

- H. FRAGA. -

Résistance primaire des bacilles tuberculeux aux antibiotiques.
Conférence internationale de la tuberculose.
Toranto 1961 - Excerpta Médica 1961 - n° 41 - p. 3.

- J. GERBEAUX, G. NOUFFLARD, H. LOE, M. ROUCHON et LE LIRZIN. -

Primo-infection tuberculeuse de l'enfant à bacilles résistants au cours des années 1957-1960.
"Revue de la tuberculose", avril 62 - 26, 4 pages 434 à 438.

- E. GERSTZEN, M.J. ALLISON et collaborateurs. -

Increased resistance of Mycobacterium tuberculosis.
J. Americ. med. Assoc. 185-1963, p. 6 à 10.

- J. GOSSET et G. CANETTI. -

Différence de teneur des souches de mycobacterium tuberculosis en mutants résistants à la Streptomycine selon la variété de Streptomycine et le milieu de culture utilisé.
"Annales de l'Institut Pasteur", avril 1961.

- G.L. HOBBY. -

Un aspect des résistances primaires dans la tuberculose présenté au XIe Congrès National de Tuberculose et Pneumoconiose.
Mexico D.F. 1961.

- G.L. HOBBY. -

Résistance primaire dans la tuberculose - Etude faite sur les Etats-Unis - Conférence Internationale de la tuberculose.
Toranto, 1961, Excerpta Medica, 1961, 41, p. 3.

- HOBBY et Assoc. -

A Continuing Study of primary drug resistance in tuberculosis in a veteran population.
Within the united states.
Amer. Rev. resp. diseases 1964 - 89 - 337.

- HORNUNG. -

Résistance primaire aux médicaments anti-bacillaires en Pologne des années 1957 à 1960. - Conférence Internationale de la tuberculose Torento 1961.
Excerpta Medica 1961 - n° 41 - p. 12.

- R. ISRAEL ASSELAIN, J. CHEBAT, Melle. A. BOUILLET et J. MALBOS. -

Les tuberculoses pulmonaires à bacilles résistants d'emblée chez des malades non encore traités.
Congrès de Nantes 14-16 mai 1964.
Revue de tuberculose et de pneumologie. -
Paris 1964 - 28 - N° 7 et 8, pp. 850-852.

- T. IMASAKI. -

Epidémiologie des résistances primaires.
Conférence internationale de la Tuberculose.
Toronto 1961. Excerpta Medica 1961, n° 41, p. 10.

- T. IMASAKI. -

Epidemiology, bacteriology and clinis of primary drug resistance of tubercle bacilli in Japon. Toronto 10-14 septembre 61.
Bulletin de l'Union Intern. contre la tuberculose. (1962, n° 2, pp. 118-122).

- E. JANIGK. -

Symposium sur le traitement des malades tuberculeux présentant des bacilles résistants à l'un des 3 antibiotiques.
Bull. Intern. de la Tuberculose 1961, 31-3.

- KAPLAN et DOBROWOLSKI. -

Etude des germes isolés de 289 tuberculoses initiales de l'enfant.
Arch. Franc. Ped. 17, 1960, pp. 605-627.

- M. KAPLAN, R. GRUMBACH et B. DOBROWOLSKI. -

Contagiosité des tuberculoses pulmonaires adultes traités à l'I.N.H.
Presse Méd. 68-1960, p. 1288-1292.

- B. KREIS. -

Résistance primitive en tuberculose.
"Poumons et coeur", 1962, n° 5, p. 435 à 448.

- B. KREIS et J.J. HAZEMANN. -

Des tuberculoses pulmonaires tertiaires d'emblée cliniquement rebelles aux antibiotiques et à la chimiothérapie.
"Poumon et coeur" 1962 - 18, n° 10, p. 959 à 974.

- B. KREIS. -

Importance de la résistance des bacilles dans le traitement de la tuberculose pulmonaire -
"Gaz. Med. Franc" 10 octobre 1962 - 69 - pages 2.649 à 2.654.

- A. LEPEUPLE, R. THIBIER, J.N. VIVIEN, J. GROSSET et J. CANETTI. -

Un cas de transmission de bacilles de Koch d'un sujet tuberculeux à un sujet guéri de tuberculose pulmonaire.
Revue de la tuber. décembre 1960 - 24-12 p. 1.312- à 1.321 et 1.388 à 1.389.

- A. LEPEUPLE, R. THIBIER, J.N. VIVIEN, G. CANETTI et J. GROSSET. -

Identification des sources de contagion dans quelques cas de résistance primaire tuberculeux.
Revue de tuberculose et de pneumologie, Paris 1963, 27, n° 1, janvier p. 53-66.

- LE HIR (Maroc). -

La stérilisation des bacillifères - problème majeur de l'éradication de la tuberculose dans les pays sous-équipés et à forte endémie.
XVIe Conférence internationale de la tuberculose.
Toronto sept. 61, Bulletin de l'Union Internationale contre la tuberculose. juillet 62, vol. 2 des rapports.

- LANYI. -

Aspects cliniques des résistances primaires de Mycobacterium tuberculosis.
Congrès International de la tuberculose Toronto 1961., Excerpta Medica Medica 1961, n° 41, page 4.

- MALBOS Jacques. -

Les tuberculoses pulm. à bacilles résistants d'emblée.
Thèse Paris 1963, n° 785 bis.

- J. MARKS. -

A study of the anonymous mycobacteria. Introduction colonial characteristics and morphology, growth rates, biochemical tests.
Tubercle (Lond) 41-1960, pp. 51 à 62.

- G. MEISSNER. -

Résistance primaire des bacilles tuberculeux chez des enfants et nouveaux-nés des années 1953 à 1959.
Wien 2., inn. med. 1960-41 p. 389.

- G. MEISSNER. -

Signification clinique des mesures de résistance bactérienne.
Bulletin de l'Union Internationale contre la tuberculose. juillet-août 1957, p. 260.

- G. MEISSNER. -

Primary drug resistance of tubercle bacillus XVIe Conf. Int. tub.
Bulletin de l'Union intern. contre la tuberculose XXXII, n° 2 juillet 62, pp. 15-35.

- A. MEYER et M. MAGLOIRE. -

Les tuberculoses pulmonaires à bacilles isoniazido-résistants avant tout traitement dans un service hospitalier.
XVIIe Congrès international de la tuberculose Toronto 1961. Bulletin de l'Union Internationale contre la tuberculose 1962, p. 100.

- A. MEYER, H. de BOYSSON et Mme. NADJAR. -

Résultats thérapeutiques chez les malades atteints de tuberculose pulmonaire à bacilles d'emblée résistants à l'isoniazide.
Revue tub. et de pneum. p. 816 - 28 - 7, 8.

- MOREL, A. DELAUDE, M. GIRARD et CAMPAN (Nantes). -

Résistance primaire aux anti-tuberculeux majeurs étudiés pendant plusieurs années avec la même technique bactériologique.
Revue de tuberculose et de pneumologie. 1964 - 28, n° 2-3, pp. 295-304.

- ORREGO PUELMA, LUIS HERRERA et collaborateurs. -

Revue de tuber. et de pneumologie 1964, pp. 788-797 N° 7-8.
Quelques considérations sur des résistances primaires et secondaires en tuberculose au Chili.

- J. PEPPYS, D.A. MITCHINSON, et B.J. KINSLEY. -

Importance de la résistance des bacilles tuberculeux à l'isoniazide et au P.A.S. chez des malades atteints de tuberculoses aiguës dans les pays de l'Est Africain. Public Health laboratory Service Report.
Résistance aux antibiotiques dans les tuberculoses jamais traitées en Angleterre et au pays de Galles pendant l'année 1960.
Tubercle London 1961 - 42, p. 308.

- J. PLANE, Ch. HIEBEL. -

Evolution de la sensibilité de bacille tuberculeux aux médicaments anti-bacillaires.
Revue de tuberculose et de pneumologie, juillet-août 64 p. 800.

- J. RENARD et coll. -

La tuberculose pulmonaire tertiaire d'emblée rebelle à toute antibiothérapie.
"Poumons et coeur", 1962 - 18, n° 10, pp. 975 à 1.010.

- M. RIST et J. CRAFTON. -

Résistance aux antibiotiques dans les Hôpitaux et Sanatoriums.
"Bull. Intern. de la tuberc. 1960, 30, p. 2.

- G. ROCHER et J. VIALLER. -

Fréquence et évolution des tuberculoses à bacilles initialement résistants aux antibiotiques majeurs.
Rev. de la tuber. février - mars 1961, 25, n° 23, pp. 244 à 262.

- G.M. SHORT. -

Primary resistance of M. tuberculosis in Uganda tubercle (Edim). - 42 - 533 - 1961.

- B. SINGH. -

Primary drug Resistance.
Acta tuberculosa et pneumologica scandinavica.
Kobenheim 1964 - 45 - Fasc. I -

- SCHMIDT, ROEGEL, BOHNER et SOMMER. -

Revue tuberc. et Pneum. 1963 - 27-287.

- G. STEPHANOPOULOS et J. PAPANAGIOTON. -

Souches de Mycobacterium tuberculosis résistantes à la Streptomycine, isoniazide et P.A.S., isolées de malades tuberculeux non traités par les antibiotiques.
Congrès International de la Tuberculose Toronto 1961. Excerpta Medica 1961, n° 41, p. 8.

- US. Public Health serv. Coop. Invest.
Ame. Rev. Resp. Dis. 1964, 89. 327 (2.400 cas).

- R. THIBIER, G. CANETTI, A. LEPEUPLE, J. GROSSET et J.N. VIVIEN. -

Revue tuberc. et Pneum. 1960, 24, 831.

- S. VIRTANEN et RAUNIO. -

Prédominance des bacilles tuberculeux résistants aux antibiotiques chez des malades ayant une tuberculose pulmonaire non traités dans le district administratif de Kuopio - Finlande.
Acta. tuber. Scand. 1962 - 41 - 3 pages 227 à 236.

- VITRIN et EM. LINCOLN. -

Primo-infection tuberculeuse par des bacilles antibio-résistants.
J. Pediatrie 1961, 58, p. 219.

oOo

agemp
EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13e
TELEPHONE
535 : 18 – 93
535 : 18 – 62